

# Obezitede Sibutramin Kullanımıyla Serbest Yağ Asidi Düzeyleri

Fulden Saraç

Füsun Saygılı

Erdal Duman

Candeğer Yılmaz

Taylan Kabalak

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

Yapılan çalışmalarda; sibutramin kullanımının kilo vermeyi kolaylaştırdığı, kilo alımını azalttığı, hiperinsülinemiyi azalttığı ve serbest yağ asidi konsantrasyonunda değişikliğe neden olduğu saptanmıştır (1,2). Bu çalışmada amaç; obez bireylerde sibutramin kullanımıyla serbest yağ asidi düzeylerindeki değişikliği göstermektir.

Çalışmaya beden kitle indeksi (BKİ) 30-40 kg/m<sup>2</sup> arasında değişen 40 obez kadın alınmıştır. Tüm vakalara günlük almaları gereken kalori ihtiyacının 500 kcal altında beslenme diyeti önerilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 20 obez kadına beslenme öğütlerinin yanında 12 hafta süreyle 10 mg/gün sibutramin verilmiştir. Diğer 20 hastaya tıbbi beslenme öğütlerinin yanında herhangi bir ilaç verilmemiştir. Başlangıçta ve 12. haftanın sonunda plazma serbest yağ asidi ölçümleri yapılmıştır.

Ortalama BKİ'i, sadece diyet alan grupta 32.5±1.89'ten 31.5±2.01'e değişmiştir. Ancak diyet ile birlikte sibutramin tedavisi altında olan grupta 33.1±2.11'den 30±2.03'e azalmıştır. Ortalama plazma serbest yağ asidi düzeyi, ilaç verilmeyen grupta 1890±505.76 µmol/L'den 1991±503.90 mmol/L'e değişirken, ilaç verilen obezlerde 1737.70±520.58 µmol/L'den 1591.65±511.35 µmol/L'ye gerilemiştir (p<0.05).

Çalışmada sibutramin kullanımıyla kilo kaybı sağlandığı gibi serbest yağ asidi düzeylerinde de azalma sağlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Serbest yağ asidi, sibutramin

## Giriş

Obezite koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Ateroskleroz gelişiminde, obezlerde saptanan insülin direnci önemli bir faktördür. Obez bireylerde açlık plazma lipidleri normal düzeylerde saptansa da, postprandiyal hiperlipidemi insülin direnci gelişimini kolaylaştırır (1). Kanda serbest yağ asitlerinin artması insülin direnci gelişiminde önemlidir. Özellikle kas dokusunda glukozun kullanımı bozulur. Fazla miktardaki serbest yağ asidi kas dokusuna glukoz girişini engellemekle birlikte sitrat formasyonunu artırarak anaerobik glikolizi baskılar.

Yapılan çalışmalarda; sibutramin kullanımının kilo vermeyi kolaylaştırdığı, kilo alımını azalttığı, hiperinsülinemiyi azalttığı ve serbest yağ asidi konsantrasyonunda değişikliğe neden olduğu saptanmıştır (1,2).

Bu çalışmada amaç; obez bireylerde sibutramin kullanımıyla serbest yağ asidi düzeylerindeki değişikliği göstermektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya beden kitle indeksi (BKİ) 30-40 kg/m<sup>2</sup> arasında değişen 40 obez kadın alınmıştır. Tüm vakalara günlük almaları gereken kalori ihtiyacının 500 kcal altında beslenme diyeti önerilmiştir. Sistolik kan basıncı 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı 80 mmHg ve üzeri olan vakalar alınmamıştır. Endokrin kökenli obezite, sigara kullanımı, diyabet, hiperlipidemi varlığı ve ilaç kullanımı dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. Gebelik saptanan veya ihtimali olan vakalar çıkarılmıştır. Fizik-

## Yazışma Adresi

Fulden Saraç  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir  
E-mail: fuldensarac@yahoo.com

sel muayene bulguları ve antropometrik özellikler Tablo 1’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel fark yoktur. Çalışmaya dahil edilen 20 obez kadına (BKİ ortalaması  $33.1 \pm 2.11 \text{ kg/m}^2$ ) beslenme öğütlerinin yanında 12 hafta süreyle 10 mg/gün sibutramin verilmiştir. Diğer 20 hastaya (BKİ ortalaması  $32.5 \pm 1.89 \text{ kg/m}^2$ ) tıbbi beslenme öğütlerinin yanında herhangi bir ilaç verilmemiştir. Vakalara günlük aktivitelerinin dışında ek egzersiz önerilmemiştir. Başlangıçta ve 12. haftanın sonunda plazma serbest yağ asidi ölçümleri yapılmıştır.

**Tablo 1.** Vakaların antropometrik özellikleri [ortalama ( $\pm$ SD)].

	Sibutramin ve diyet	Diyet
Yaş (yıl)	41 $\pm$ 3.1	42.2 $\pm$ 4
BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	33.1 $\pm$ 2.11	32.5 $\pm$ 1.89
KB sistolik*	135 $\pm$ 29	132 $\pm$ 21
KB diastolik*	75 $\pm$ 13	67 $\pm$ 9
Bel/Kalça oranı	0.81 $\pm$ 0.3	0.83 $\pm$ 0.2

\* mmHg p>0.05

## İstatistik

Biyokimyasal testleri ve antropometrik ölçümler ortalama test ile değerlendirilmiştir. Her iki grup, 2 sample t-Test ile karşılaştırılmıştır. Korelasyon değerlendirilmesinde p<0.05 olarak bulunan değer anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS 6.1 software programı ile değerlendirilmiştir.

## Sonuçlar

Ortalama BKİ’i, sadece diyet alan grupta  $32.5 \pm 1.89$ ’ten  $31.5 \pm 2.01$ ’e değişmiştir. Ancak diyet ile birlikte sibutramin tedavisi altında olan grupta  $33.1 \pm 2.11$ ’den  $30 \pm 2.03$ ’e azalmıştır. İlaç alan grupta ortalama bel/kalça oranı  $0.81 \pm 0.3$ ’den  $0.79 \pm 0.2$ ’e azaldı. Bu oran sadece diyet alanlarda,  $0.83 \pm 0.2$ ’den  $0.82 \pm 0.2$ ’ye değişti (p>0.05).

Ortalama plazma serbest yağ asidi düzeyi, ilaç verilmeyen grupta  $1890 \pm 505.76 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ’den  $1991 \pm 503.90 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ’e değişirken, ilaç verilen obezlerde  $1737.70 \pm 520.58 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ’den  $1591.65 \pm 511.35 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ’ye gerilemiştir (p<0.05).

Tüm vakaların biyokimyasal testleri tedavinin başlangıcında ve 12. Haftanın sonunda tekrar kontrol edildi. Her iki grupta saptanan değerler karşılaştırılmıştır.

## Tartışma

Obezitede ilaç kullanımını, birlikte gelişebilen diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu önleyici ve tedavi edicidir (1). Sibutramin, 5-Hidroksitriptofan ve noradrenalin reuptake inhibitörüdür. Obez kişilerde doza bağımlı olarak kilo kaybını sağlar. Kilo alımında da azalma sağlama-sıyla birlikte trigliserid ve LDL-Kolesterolde azalma sağlar (2,4,15,16).

**Tablo 2.** Tüm vakaların biyokimyasal testleri.

	Sibutramin ve diyet N=20		Diyet N=20	
	Önce	12 hafta sonra	Önce	12 hafta sonra
Trigliserid (mg/dl)	125.2 $\pm$ 43.8	125.6 $\pm$ 44.1	156.8 $\pm$ 77.9	129.5 $\pm$ 46.6
LDL-Kolesterol (mg/dl)	125.0 $\pm$ 30.7	123.4 $\pm$ 23.5	122.7 $\pm$ 34.6	126.9 $\pm$ 37.3
HDL-Kolesterol (mg/dl)	58.35 $\pm$ 10.8	52.7 $\pm$ 11.9	56.0 $\pm$ 14.6	55.9 $\pm$ 11.3
Açlık kan glukozu (mg/dl)	93.9 $\pm$ 6.23	93.6 $\pm$ 6.23	93.2 $\pm$ 7.0	88.7 $\pm$ 8.75
Tokluk kan glukozu (mg/dl)	103.4 $\pm$ 14.2	105.9 $\pm$ 27.8	110.8 $\pm$ 18.6	102 $\pm$ 18.1
SGOT (U/L)	20.0 $\pm$ 5.5	20.9 $\pm$ 7.3	19.2 $\pm$ 4.4	20.9 $\pm$ 7.7
SGPT (U/L)	26.4 $\pm$ 8.6	29.6 $\pm$ 5.1	28.2 $\pm$ 10.6	25.8 $\pm$ 8.5
Total protein (gr/dl)	7.2 $\pm$ 0.29	7.1 $\pm$ 0.2	7.0 $\pm$ 0.5	7.0 $\pm$ 0.1
Na (mEq/L)	145.2 $\pm$ 2.0	141.2 $\pm$ 2.0	139.5 $\pm$ 2.7	141.6 $\pm$ 1.8
K (mEq/L)	4.4 $\pm$ 0.4	4.3 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.3	5.3 $\pm$ 0.8
Ca (mg/dl)	9.1 $\pm$ 0.3	9.2 $\pm$ 0.4	9.1 $\pm$ 0.2	9.1 $\pm$ 0.4
kreatinin (mg/dl)	0.94 $\pm$ 0.1	0.81 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1
Hematokrit (%)	39.6 $\pm$ 2.9	38.3 $\pm$ 2.5	39.6 $\pm$ 3.1	38.0 $\pm$ 2.6
Lökosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	9.5 $\pm$ 1.9	9.8 $\pm$ 2.1	7.7 $\pm$ 1.7	7.55 $\pm$ 1.1
Trombosit ( $\times 10^3/\text{m}^3$ )	280.0 $\pm$ 70.2	290.0 $\pm$ 74.0	251.8 $\pm$ 44.3	286.1 $\pm$ 51.7

p>00.5

Visseral yağ dokusunun artışıyla birlikte plazmada serbest yağ asitleri de yükselir. Sadece visseral yağ dokusu portal venöz sistem ile drene olur ve karaciğer ile direkt bağlantı vardır. Serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunun, visseral yağ dokusunda, subcutan yağ dokusuyla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; visseral yağ dokusunun obez ve obez olmayan kişilerde yüksek lipolitik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bunun sonucunda dolaşımda yüksek oranda serbest yağ asidi gözlenir.

Yüksek orandaki serbest yağ asitleri karaciğere ulaştığında, insülin bağlanması ve parçalanmasını engelleyerek (5), hepatik insülin ekstraksiyonunu engeller. Ayrıca karaciğerde insülin ile engellenen glukoz üretiminde yetmezlik gelişir. Bütün bunlara ek olarak, yağ sidleri glukoneogenez için enerji ve ATP kaynağı oluşturur.

Kanda yağ asitlerinin artışı Apolipoprotein B'nin karaciğerde parçalanmasını engeller. Bununla birlikte küçük yoğun VLDL artışı gözlenir. Sonuçta ateroskleroz gelişiminde serbest yağ asitlerinin artması önemli bir risk faktörüdür (9,13).

Birçok çalışmada; obezite ve Tip 2 diyabette insülin direnci gelişiminde serbest yağ asitleri suçlanmıştır (5-8,10). Kas dokusunda glukozun transportu engellendiği gibi piruvat dehidrogenazın inhibisyonuna neden olur (7).

Sibutraminin 5 mg/kg dozlarında Ob/ob farelerde, 6 hafta uygulamayla, kiloda %12 azalma sağlanmıştır. Beslenme düzeninde değişiklik yapmadan ilaç tedavisiyle, hiperinsülinemide %31 ve plazma serbest yağ asitlerinde %17'lik düşüşler gözlenmiştir (17).

Bizim çalışmamızda; ortalama plazma serbest yağ asidi düzeyi, ilaç verilmeyen grupta  $1890 \pm 505.76$   $\mu\text{mol/L}$ 'den  $1991 \pm 503.90$   $\mu\text{mol/L}$ 'e değişirken, ilaç verilen obezlerde  $1737.70 \pm 520.58$   $\mu\text{mol/L}$ 'den  $1591.65 \pm 511.35$   $\mu\text{mol/L}$ 'ye gerilemiştir ( $p < 0.05$ ).

Sonuçta; sibutramin kullanımıyla kilo kaybı sağlandığı gibi serbest yağ asidi düzeylerinde de azalma sağlanmıştır.

## Kaynaklar

1. Castro Cabezas M, Halkes CJ, Erkelens DW. Oband free fatty acids: double trouble. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **11**: 134-142, 2001.

2. Weiser M, Frishman WH, Michaelson MD, Abdeen. MA. The pharmacologic approach to the treatment of obesity, *J Clin Pharmacol*, **37**(6), 1997, 453-473
3. Bray, GA, Blackburn, GL, Ferguson, JM, Greenway, FL, Jain, AK, Mendel, CM, Mendels, J, Ryan, DH, Schwartz, SL, Scheinbaum, ML, Seaton, TB. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* **7**: 189-19, 1999.
4. Mc Neely W, Cesa KL. Sibutramine: A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* **56**: 1093-1124, 1998.
5. Carek PJ, Dickerson LM. Currents concepts in the pharmacological management of obesity. *Drugs* **57**: 883-904, 1999.
6. Frayn K, Humphres S, Coppack S. Net carbon flux across subcutaneous adipose tissue after a standart meal in normal weight and insulin resistant obese subjects. *International Journal of Obesity* **20**: 795-800, 1996.
7. Frayn K, Summers L, Fielding B. Regulation of the plasma non-esterified fatty acid concentration in the postprandial state. *Proceedings of the Nutrition Society* **56**: 713-721, 1997.
8. Franks S, Robinson S, Willis DS. Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome. *Rev Reprod* **1**: 47-53, 1996.
9. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Kim HS, Reaver GM. Metabolic changes following sibutramine-assisted weight loss in obese individuals: role of plasma fatty acids in the insulin resistance of obesity. *Metabolism* **50**: 819-824, 2001.
10. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* **45**: 3-10, 1995.
11. Brunzell JD, Hokanson JE. 1999 Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. In *Proceedings of the Conference on therapeutic approaches to type 2 diabetes care (Suppl 3)* **22**: C10-C13.
12. Svedberg J, Björntorp P, Smith U, Lönnroth P. Free-fatty acid inhibition of insulin binding, degradation and action in isolated rat adipocytes. *Diabetes* **39**: 570-574, 1999.
13. Ferranini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in men. *J Clin Invest* **72**: 1737-1747, 1983.
14. Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G, Boni C, Ciociaro D, Maccari F, Giorico MA, Ferrannini E. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. *Metabolism* **36**: 502-506, 1987.
15. Kelley DE, Mintun MA, Watkins SC, Simoneau JA, Jadali F, Frederickson A, Beattle J, Theriault R. The effect of noninsulin dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest* **97**: 2705-2713, 1996.
16. Finer N. Present and future pharmacological approaches. *British Medical Bulletin* **53**: 409-432.
17. Day C, Baily CJ. Effect of the antiobesity agent sibutramine in obese-diabetic ob/ob mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* **22**: 619-623, 1998.